

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Allo-immunisation anti-RH1 : à partir de quel seuil d'anticorps maternels  
existe-t-il un risque d'anémie fœtale sévère ?**

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020 à 16h  
au pôle Formation

**Par Julie LEROY-BOURGON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Bénédicte WIBAUT**

**Madame le Docteur Anne DELSALLE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

---

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Table des matières

<b>Liste des abréviations :</b> .....	<b>4</b>
<b>Résumé :</b> .....	<b>5</b>
<b>Objectif</b> .....	<b>5</b>
<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>5</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>5</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>6</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	<b>8</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>13</b>
<b>Figure 1</b> .....	<b>14</b>
<b>Tableau 1</b> .....	<b>15</b>
<b>Tableau 2</b> .....	<b>17</b>
<b>Tableau 3</b> .....	<b>18</b>
<b>Tableau 4</b> .....	<b>20</b>
<b>Tableau 5</b> .....	<b>21</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>22</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>28</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>29</b>

## Liste des abréviations :

**Ac : anticorps**

**Al : allo-immunisation**

**Atcd : antécédent**

**AGH : antiglobuline humaine**

**DP1 : Dosage pondéral en un temps**

**DP2 : Dosage pondéral en deux temps**

**EFS : Établissement française du sang**

**Hb : Hémoglobine**

**IRM : imagerie par résonance magnétique**

**MoM : Multiple de la médiane**

**MIU : mort in utéro**

**PVP : PolyVinylPyrolidone**

**RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières**

**SA : semaines d'aménorrhée**

**TIA : test indirect à l'antiglobuline**

**TIU : transfusion in utéro**

**VPP : valeur prédictive positive**

**VPN : valeur prédictive négative**

**VSM : vitesse systolique maximale**

## Résumé :

**Objectif :** Définir un seuil d'anticorps maternels à risque d'anémie foetale sévère chez des patientes suivies pour allo-immunisation anti-RH1.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patientes suivies pour allo-immunisation anti-RH1 au CHRU de Lille. Deux groupes ont été formés, le premier « anémie sévère » correspondant aux patientes ayant reçu une ou plusieurs transfusions in utéro (TIU) et celles ayant été déclenchées avant 37 SA pour suspicion d'anémie foetale sévère. Le deuxième groupe « absence d'anémie sévère » correspondait aux patientes allo-immunisées sans intervention pendant la grossesse en lien avec l'allo-immunisation. Les taux d'anticorps maternels anti-RH1 durant la grossesse et avant transfusion ont été recueillis et comparés dans les deux groupes. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives pour le dépistage de l'anémie foetale sévère ont été calculées pour les seuils de 0,7 et 1 µg/ml.

**Résultats :** Entre 2000 et 2018, 207 patientes ont été incluses, 135 dans le groupe anémie sévère, et 72 dans le groupe absence d'anémie sévère. La multiparité, l'antécédent d'allo-immunisation (mort in utéro, TIU) ainsi que la présence d'anticorps associés à l'anti-RH1 étaient des facteurs de risque d'anémie sévère. Les taux d'anticorps dans le groupe anémie sévère étaient significativement supérieurs à chaque trimestre. La médiane des dosages d'anticorps avant la première TIU ou déclenchement dans le groupe anémie sévère était significativement plus élevée que le dosage maximal pendant la grossesse dans le groupe absence d'anémie sévère. Aucune anémie sévère n'était observée pour un titre inférieur à 16. Pour un seuil de 0.7 µg/ml on retrouvait une sensibilité à 98,21 %, avec 30,18% de faux positifs et une spécificité à 28 %. Toutes les anémies sévères étaient dépistées au second trimestre, deux cas d'anémie sévère n'étaient pas détectés au troisième

trimestre. Pour un seuil de 1 µg/ml, la sensibilité était moindre à 95,54% avec 5 cas d'anémie sévère non détectés.

**Conclusion :** Le seuil de 0,7 µg/ml pour le dosage pondéral et le titrage à 16 permettent de cibler les patientes nécessitant une surveillance par une équipe expérimentée en cas d'allo-immunisation anti-RH1. En cas de discordance entre le titrage et le dosage pondéral, ou d'anticorps associés à l'anti RH1, la surveillance doit être accrue.

## Introduction :

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire anti-RH1 est secondaire chez la femme de rhésus RH1 négatif, à la synthèse d'anticorps de type IgG anti-RH1 en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales RH1 positif dans la circulation maternelle (1).

Bien que sa fréquence ait diminué grâce à l'introduction de la prophylaxie chez les patientes RH1 négatives dans les années 1970 et la mise en place d'une prévention systématique à 28 SA en France en 2005, l'allo-immunisation anti-RH1 reste la première cause d'anémie fœtale sévère et de maladie hémolytique du nouveau-né. Elle concerne une femme enceinte RH1 négative sur 100 (2). Sa fréquence est estimée à une patiente pour 1000 et concerne environ 730 patientes par an en France (1,3,4). Les conséquences peuvent être graves, à type d'anasarque, de lésions neurologiques fœtales hypoxiques voire de mort fœtale ou néonatale (5).

Le diagnostic de l'allo-immunisation se fait grâce à la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) dès le premier trimestre de grossesse. En cas de résultat positif, le titrage des anticorps et le dosage pondéral sont réalisés. La recherche d'agglutinines irrégulières est le premier moyen de surveillance des allo-immunisations et leur positivité déclenche la mise en place de la surveillance échographique. Les seuils à partir desquels une surveillance échographique est proposée sont variables d'une équipe à l'autre et en fonction du type d'anticorps. Selon les études, le titrage seuil varie de 16 à 64 et le dosage seuil de 0,8 à 3 µg/ml (4 UI/ml à 15 UI/ml) (6–14). Dans notre centre, les patientes sont surveillées régulièrement par échographie à partir d'un titrage supérieur ou égal à 16 et/ou d'un taux supérieur ou égal à 0,7 µg/ml (3,5 UI/ml).

L'objectif principal de cette étude est de définir un seuil d'anticorps maternels à risque d'anémie foétale sévère justifiant une prise en charge dans un centre spécialisé dans l'allo-immunisation anti-RH1.

## **Matériel et Méthodes :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, uni centrique à l'hôpital Jeanne de Flandre au CHU de Lille, incluant toutes les patientes présentant une allo-immunisation anti-RH1, du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2018. Le comité d'éthique de recherche en gynécologie et obstétrique a donné son approbation pour cette étude (CEROG OBS 2012-02-04).

Les patientes suivies à Jeanne de Flandre ayant des RAI positives pendant la grossesse ont été recherchées grâce au registre de l'établissement français du sang (EFS) de Lille. Nous avons exclu les patientes ayant des RAI positives passives suite à une injection d'immunoglobulines anti-RH1 (Rhophylac), un fœtus de rhésus RH1 négatif à la naissance, ou une allo-immunisation pour un anticorps autre que l'anti-RH1.

Les patientes présentant des résultats positifs de RAI bénéficiaient d'une surveillance biologique mensuelle puis tous les 15 jours à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) et ce, jusque la première transfusion ou l'accouchement. Le titrage et le dosage pondéral des anticorps étaient réalisés par le laboratoire de l'EFS Hauts de France Normandie, site de Lille.

Le titrage des anticorps était réalisé par un test indirect à l'antiglobuline (TIA) vis-à-vis d'hématies natives en solution saline 0.15 M et en technique en tube. Le plasma ou le



sérum était dilué selon une progression géométrique de raison 2, les hématies tests étaient préparées en suspension à 2% en solution saline et correspondaient à un mélange fabriqué à partir de 3 concentrés de globules rouges de phénotype RH :1,2,3,4,5 (R1R2 nomenclature de Fisher Race). Après incubation 45 à 60 minutes à 37°C, 3 lavages en eau physiologique étaient opérés avant ajout d'une antiglobuline humaine (AGH) anti-IgG et lecture visuelle. Le titre de l'anticorps correspondait à l'inverse de la plus forte dilution de l'échantillon pour laquelle une réaction d'agglutination restait encore visible à l'œil nu, dépendant ainsi de la concentration de l'anticorps mais aussi de son affinité. Le titrage d'un échantillon « n » était effectué avec reprise en parallèle de l'échantillon « n-1 » si le laboratoire en disposait, l'interprétation tenait compte du comparatif des résultats entre les échantillons « n » et « n-1 » notamment pour juger de l'évolution de(s) l'anticorps.

Le dosage pondéral des anticorps était réalisé par une méthode d'hémagglutination en flux continu en présence de broméline et de PolyVinylPyrolidone (PVP) sur un semi-automate de la société Skalar. Cet examen permettait de mesurer la quantité totale d'anticorps anti-RH exprimée en poids ( $\mu\text{g/ml}$ ) présent dans l'échantillon biologique. Les anticorps étaient quantifiables par l'intermédiaire des complexes immuns qu'ils formaient avec les antigènes répartis sur la membrane des hématies RH positives. L'intensité d'agglutination variait de façon proportionnelle avec la concentration de l'anticorps à l'intérieur d'une zone étroite de concentrations. Des dilutions successives étaient donc nécessaires pour amener la solution d'anticorps à doser à l'intérieur de cette zone.

L'activité de l'anticorps anti-RH (ou de ses dilutions) était déterminée par comparaison de la quantité nécessaire pour produire l'agglutination d'hématies RH positives pour l'antigène cible, à la quantité d'un étalon anti-RH de concentration connue (NIBSC code 01/572).

Une suspension d'hématies de phénotype RH:1,2,3,4,5 (R1R2) et une solution de macromolécules (PVP) étaient introduites en continu dans le circuit de l'auto analyseur. Des dilu-

tions de l'étalon anti-RH de référence étaient introduites en discontinu en alternance avec les dilutions sélectionnées des solutions d'anticorps à doser. Les résultats étaient rendus en 2 variantes : dosage pondéral 2 temps et dosage pondéral 1 temps.

Pour le dosage dit en « 2 temps » :

Les hématies étaient préalablement traitées par la broméline hors circuit, par incubation V/V 15 minutes à 37°C (broméline SIGMA réf B4882 à 1.5 U/ml), puis débarrassées de l'enzyme par lavages et mises en suspension à 10% en milieu salin additionné de 6% de sérum AB et 12% d'albumine bovine polymérisée. Puis, la suspension d'hématies bromélinées et le PVP (PVP à 1p1000 P/V réf P360 SIGMA) étaient introduits dans le circuit. Par cette variante, les immunoglobulines de sous classe IgG1 et IgG3 étaient dosées.

Pour le dosage dit en « 1 temps » :

Les hématies étaient préparées « natives » en suspension à 20% en solution saline et ficoll (Ficoll à 5 p 1000 P/V réf F4375 Sigma). Dans cette variante, une solution de broméline (Broméline SIGMA réf B4882 à 3U/ml) était introduite dans le circuit réactionnel en continu avec les hématies et le PVP. Les immunoglobulines de sous classe IgG3 étaient sensibles à la broméline, les anticorps de sous classe IgG1 étaient majoritairement dosés.

Lorsque le taux d'anticorps atteignait ou dépassait un titrage à 16 et un dosage pondéral à 0,7 µg/ml (3,5 UI/ml) une surveillance hebdomadaire était mise en place avec une échographie et un monitoring fœtal en fonction de l'âge gestationnel. Le diagnostic d'anémie fœtale sévère était posé devant une mesure échographique de vitesse systolique maximale de l'artère cérébrale moyenne (VSM) supérieure à 1,55 MoM (15,16), la visualisation en échographie de signes d'anasarque (ascite, épanchements pleuraux ou péricardique, hydramnios, œdème sous cutané...) ou avant 2005 par une amniocentèse retrouvant un index optique à 450 nm (IO450) du liquide amniotique en zone III du

diagramme de Liley.

Lorsqu'une anémie fœtale sévère était diagnostiquée avant 33 SA une transfusion in utero était réalisée chez ces patientes. Les modalités du geste étaient décrites précédemment (17,18). Le volume de sang à transfuser était déterminé par une formule tenant compte du poids fœtal estimé, du taux d'hémoglobine fœtal initial et cible (18). Une IRM cérébrale fœtale était réalisée à 32 SA, en cas de TIU multiples, d'hémoglobine fœtale initiale inférieure à 5 g/dl ou d'anasarque. Les RAI n'étaient plus dosées après TIU, et la surveillance était uniquement échographique. Entre 33 et 34 SA, une TIU ou l'induction de la naissance étaient discutées avec les pédiatres en cas de suspicion d'anémie sévère. Après 34 SA, un déclenchement était initié lorsqu'une anémie sévère était diagnostiquée. Depuis 2009, un clampage tardif du cordon à la naissance était systématiquement réalisé (19). La prise en charge néonatale était réalisée comme décrite précédemment (20).

Deux groupes de patientes ont été formés :

- Le premier « anémie sévère » regroupant les patientes ayant reçu une ou plusieurs transfusion in utero (TIU) durant la grossesse ainsi que les patientes ayant été déclenchées ou césarisées avant 37 SA pour suspicion d'anémie fœtale sévère.
- Le deuxième groupe « absence d'anémie sévère » regroupant les patientes allo-immunisées sans intervention (transfusion in utero ou naissance) en lien avec l'allo-immunisation pendant la grossesse.

Pour chaque dossier ont été recueillis les caractéristiques maternelles et les antécédents d'allo-immunisation, les titrages et dosages des anticorps pendant la grossesse, le nombre de TIU et leurs caractéristiques, et l'état néonatal.

Nous avons recueilli les taux d'anticorps (titrage, dosage en un temps, dosage en deux temps) au premier trimestre (entre 10 et 15 SA), au deuxième trimestre (entre 20 et 25

SA), au troisième trimestre (après 28 SA) et avant l'accouchement. Pour les patientes ayant reçu une ou plusieurs TIU le taux d'anticorps réalisé dans les 48 heures avant la première transfusion était également recueilli.

Ces taux d'anticorps ont été comparés entre les deux groupes pour chaque trimestre. Nous avons également comparé les taux d'anticorps avant la première TIU ou avant le déclenchement de l'accouchement pour anémie sévère avec le taux d'anticorps le plus élevé durant la grossesse du groupe absence d'anémie pour définir un seuil à risque. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives ont été calculées pour les seuils d'anticorps les plus souvent étudiés dans la littérature (0,7 et 1 µg/ml).

Concernant les analyses statistiques, les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'étendue interquartile en cas de distribution non-gaussienne. La normalité des distributions a été évaluée graphiquement à l'aide d'histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Les analyses bivariées ont été réalisées à l'aide du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité) pour les variables quantitatives, ou à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives. Les performances des tests diagnostiques pour les règles de reclassement et les seuils de la littérature ont été exprimées en sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives. Les tests statistiques ont tous été effectués avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

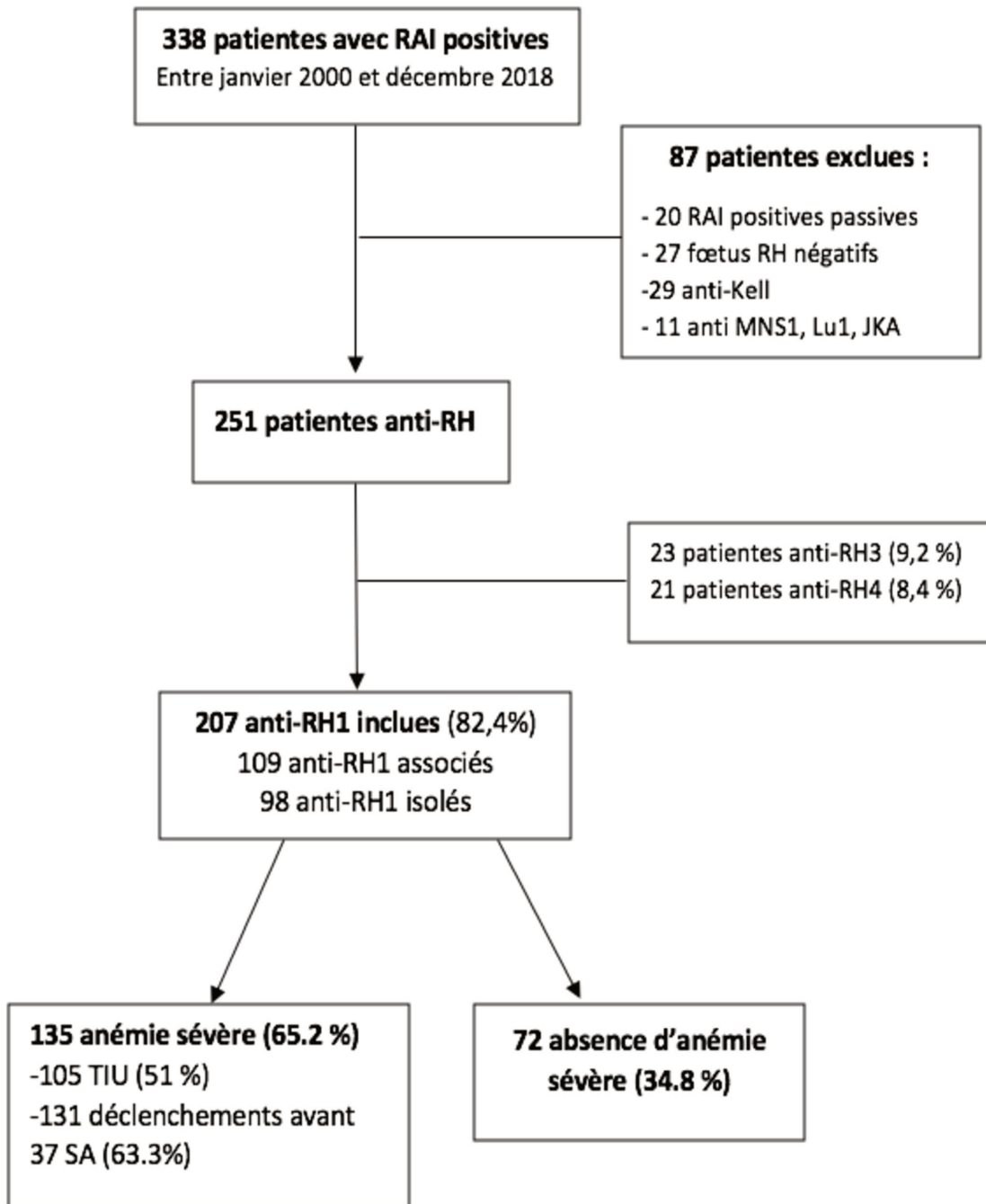
## Résultats :

Entre 2000 et 2018, 338 patientes présentaient des résultats positifs de RAI. Nous avons exclu 87 patientes (figure 1). 251 patientes (74,3%) présentaient un anti-RH : l'anti-RH1 était présent comme anticorps principal chez 207 patientes (82,4%).

Ces 207 patientes avec allo-immunisation anti-RH1 ont été incluses dans l'étude. 109 patientes avaient un anti-RH1 associé à d'autres anticorps (52,7%), et 98 un anti-RH1 isolé (47,3%).

72 patientes (34,8%) étaient dans le groupe absence d'anémie sévère et 135 patientes (65,2%) dans le groupe anémie sévère. 105 patientes (51%) ont bénéficié d'une ou plusieurs TIU, et 131 patientes (63,3%) d'une naissance induite avant 37 SA pour suspicion d'anémie sévère dont 30 patientes sans TIU pendant la grossesse (14%) (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



Les patientes étaient âgées de 31 ans en moyenne (Tableau 1). On observait une parité plus élevée (2 vs 1, p=0,023) et plus d'antécédents d'allo-immunisation dans le groupe anémie sévère (62,9% vs 44,4% p= 0,0125) avec plus d'antécédent de transfusion in utéro (21,4% vs 9,7% p=0,033) et plus d'antécédent de mort in utéro (11,1% vs 0% p=0,0033). L'anticorps anti-RH1 étaient plus souvent associé à un ou plusieurs autres types d'anticorps dans le groupe anémie sévère (60,0% vs 38,9% p=0,0033).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patientes avec allo-immunisation anti-RH1**

	Total n=207	Absence d'anémie sévère n=72	Anémie sévère n=135	p
<b>Age</b>	31 +/- 5,6	30,4 +/- 5,8	31,2 +/- 5,4	0,31
<b>Gestité</b>	3 (2 ;4)	3 (2 ;4)	3 (2 ;4)	0,41
<b>Parité</b>	2 (1 ;3)	1 (1 ;3)	2 (1 ;3)	<b>0,0023</b>
<b>Antécédent d'AI</b>	117 (56,5%)	32 (44,4%)	85 (62,9%)	<b>0,0125</b>
- <b>Nombre d'AI</b>	1 (1 ;2)	1 (1 ;2)	1 (1 ;2)	0,114
- <b>Atcd de TIU</b>	36 (17,4%)	7 (9,7%)	29 (21,4%)	<b>0,033</b>
- <b>Atcd de MIU</b>	15 (7,2%)	0 (0%)	15 (11,1 %)	<b>0,003</b>
- <b>Atcd de décès périnatal</b>	7 (3,4 %)	2 (2,8%)	5 (3,7%)	NA
<b>Ac principal RH1 associé à un ou plusieurs autre type</b>	109 (52,7%)	28 (38,9%)	81 (60,0%)	<b>0,0033</b>

AI : allo-immunisation ; Atcd : antécédent ; TIU : transfusion in utéro ; MIU : mort in utéro ; Ac : anticorps ; NA : non applicable ; p significatif si <0,05.

Parmi les 105 patientes du groupe anémie sévère ayant bénéficié de TIU, le nombre moyen de TIU était de 2,28 +/- 1,22, 2 (1 ;3). 38 patientes avaient reçu une seule TIU (36,2%), 67 patientes deux ou plus. L'âge gestationnel moyen à la première TIU était de 27 SA +/- 4,3. L'hémoglobine moyenne à la première transfusion était de 6,74 g/dl +/-

2,54. Quatorze patientes (6,7%) présentaient une anasarque en échographie lors du diagnostic d'anémie sévère. Des anomalies cérébrales étaient diagnostiquées en IRM fœtale chez 6 patientes (5,7%), l'une d'entre elles bénéficiait d'une interruption médicale de grossesse devant un diagnostic de porencéphalie sylvienne. Les 5 autres présentaient des lésions cérébrales hémorragiques ou ischémiques. Chez ces 6 patientes l'hémoglobine de départ avant la première TIU était inférieure à 4 g/dl, et elles avaient reçu plus de deux TIU.

Les termes et poids de naissance étaient significativement plus bas dans le groupe anémie sévère ( $p < 0,0001$ ) et un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes était plus fréquemment constaté dans ce groupe (8,4% vs 1,4%  $p = 0,047$ ). L'hémoglobine moyenne à la naissance était de 11,7 g/dl dans le groupe anémie sévère (vs 15,3 g/dl dans le groupe absence d'anémie sévère,  $p < 0,0001$ ). Les nouveaux nés du groupe anémie sévère étaient plus souvent transférés en soins intensifs ou réanimation néonatale (86 % vs 25,8%  $p < 0,0001$ ) avec une durée moyenne d'hospitalisation de 9 jours et demi (contre 4 jours dans le groupe absence d'anémie sévère,  $p < 0,0001$ ). Ils recevaient plus de transfusions (59,3% vs 31,4%  $p = 0,0002$ ), d'exsanguino-transfusions (39,3% vs 10,1%  $p < 0,0001$ ) et de photothérapie intensive (82,6% vs 57,6%  $p = 0,0004$ ), (Tableau 2).

Le taux de survie dans la population totale des allo-immunisations était de 94,7%, et de 91,8% dans la population anémie sévère. 8 morts in utéro en lien avec l'allo-immunisation étaient constatées (3,8%), 5 dans les suites d'une transfusion in utéro et 3 au cours du suivi échographique. Une interruption médicale de grossesse était réalisée et 2 décès survenaient en période néonatale.



Tableau 2 : Issue néonatale

	<b>Total N=198</b>	<b>Absence d'anémie sévère N=72</b>	<b>Anémie sévère N=126</b>	<b>p</b>
<b>Terme de naissance</b>	35,7 +/- 2,5	38,3 +/- 1,5	34,3 +/- 1,8	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Poids de naissance (g)</b>	2542 +/- 616	3035 +/- 579	2264 +/- 436	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Apgar&lt;7 à 5 min</b>	11 (5,8 %)	1 (1,4%)	10 (8,4%)	<b>0,047</b>
<b>pH&lt;7,10</b>	10 (5,7%)	5 (7,9%)	5 (4,5 %)	0,49
<b>Hb à la naissance</b>	13,1 +/- 3,9	15,3 +/- 3,5	11,7 +/- 3,6	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Hb avec clampage tar- dif (n=69)</b>	12,5 +/- 4	17,0 +/- 2,3	13,1 +/- 3,6	
<b>Hb sans clampage tar- dif (n=123)</b>	14,1 +/- 3,7	14,8 +/- 3,6	10,6 +/- 3,1	
<b>Transfert en réa/SI</b>	121 (64%)	17 (25,8%)	104 (86%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Nb de jours</b>	8 (6 ;16)	4 (2 ;7)	9,5 (6 ;19)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Examen neurologique anormal</b>	2 (1,7%)	1 (1,5%)	1 (1,9%)	NA
<b>Transfusion</b>	92 (48,4%)	22 (31,4%)	70 (59,3%)	<b>0,0002</b>
<b>Nb</b>	1 (1 ;2)	1 (1 ;2)	1 (1 ;2)	0,31
<b>Exsanguino-transfusion</b>	53 (28,5%)	7 (10,1%)	46 (39,3%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Nb</b>	1 (1 ;1)	1 (1 ;1)	1 (1 ;1)	
<b>Photothérapie intensive</b>	133 (73,5%)	38 (57,6%)	95 (82,6%)	<b>0,0004</b>
<b>Nb de jours</b>	2 (1 ;4)	2 (1 ;4)	2 (1 ;4)	0,47
<b>Bilirubinémie maxi- male (µmol/L)</b>	193,1 +/- 86	173,5 +/- 77	218,3 +/- 91,8	<b>0,0022</b>

Hb : hémoglobine ; réa/SI : réanimation/soins intensifs ; Nb : nombre ; NA : non applicable ; p significatif si <0,05

Concernant la biologie, les anti-RH1 étaient significativement plus élevés à chaque trimestre dans le groupe anémie sévère, avec des titrages moyens allant de 4 à 32 dans le groupe absence d'anémie sévère et de 64 à 128 dans le groupe anémie sévère. Les dosages moyens étaient également significativement plus élevés, allant de 0,29 à 1,33 µg/ml (1,45 à 6,65 UI/ml) dans le groupe absence d'anémie sévère contre 2,30 à 4,26 µg/ml (11,5 à 21,3 UI/ml) en fonction de l'âge gestationnel dans le groupe anémie sévère (Tableau 3).

**Tableau 3 : Biologie anti-RH1**

		<b>Total</b>	<b>Absence d'anémie sévère</b>	<b>Anémie sévère</b>	<b>p</b>
<b>1<sup>er</sup> Trimestre (&lt;15SA)</b>	N =	<b>121</b> (58%)	<b>42</b> (58%)	<b>79</b> (58%)	
	Titration	<b>16</b> (4 ;128)	<b>4</b> (2 ;32)	<b>64</b> (8 ;128)	<b>0,0034</b>
	DP 1 (µg/ml)	<b>1,37</b> (0,25 ; 3,27)	<b>0,29</b> (0,10 ; 1,40)	<b>2,38</b> (0,79 ; 4,81)	<b>0,0080</b>
	DP 1 (UI/ml)	6,75 (1,25 ; 16,35)	1,45 (0,50 ; 7)	11,9 (3,95 ; 24,05)	
	DP 2 (µg/ml)	<b>1,60</b> (0,26 ; 3,78)	<b>0,34</b> (0,09 ; 1,30)	<b>2,38</b> (0,92 ; 5,08)	<b>0,0083</b>
	DP 2 (UI/ml)	8 (1,3 ; 18,9)	1,7 (0,45 ; 6,5)	11,9 (4,6 ; 25,4)	
<b>2<sup>ème</sup> Trimestre (20-25 SA)</b>	N=	<b>184</b> (88%)	<b>57</b> (79%)	<b>127</b> (93%)	
	Titration	<b>32</b> (16 ;128)	<b>16</b> (8 ; 32)	<b>64</b> (32 ;256)	<b>&lt;0,0001</b>
	DP 1 (µg/ml)	<b>1,45</b> (0,53 ;3,39)	<b>0,58</b> (0,20 ; 1,30)	<b>2,30</b> (0,86 ; 4,76)	<b>0,0039</b>
	DP1 (UI/ml)	7,25 (2,65 ; 16,95)	2,9 (1 ; 6,5)	11,5 (4,3 ; 23,8)	
	DP 2 (µg/ml)	<b>1,70</b> (0,58 ; 4,32)	<b>0,61</b> (0,28 ; 1,34)	<b>2,79</b> (1,15 ; 5,42)	<b>0,0043</b>
	DP2 (UI/ml)	8,5 (2,9 ; 21,6)	3,05 (1,4 ; 6,7)	13,95 (5,75 ; 27,1)	
<b>3<sup>ème</sup> trimestre (&gt;28 SA)</b>	N=	<b>152</b> (73%)	<b>69</b> (96%)	<b>83</b> (61%)	
	Titration	<b>64</b> (32 ;128)	<b>32</b> (16 ;64)	<b>128</b> (64 ;256)	<b>&lt;0,0001</b>
	DP 1 (µg/ml)	<b>1,90</b> (0,84 ;6,12)	<b>1,02</b> (0,33 ;2,24)	<b>3,92</b> (1,17 ;9,80)	<b>&lt;0,0001</b>
	DP1 (UI/ml)	9,5 (4,2 ; 30,6)	5,1 (1,65 ; 11,2)	19,6 (5,85 ;49)	
	DP 2 (µg/ml)	<b>2,24</b> (1,13 ;6,87)	<b>1,33</b> (0,47 ;2,40)	<b>4,26</b> (1,63 ;9,07)	<b>&lt;0,0001</b>
	DP2 (UI/ml)	11,2 (5,65 ;34,35)	6,65 (2,35 ;12)	21,3 (8,15 ; 45,35)	

DP1 : Dosage pondéral en un temps, DP 2 : dosage pondéral en deux temps, p significatif si <0,05.

Dans le groupe anémie sévère, le dosage d'anticorps moyen avant la première TIU ou avant déclenchement était significativement plus élevé à 4.58 µg/ml (2.54 ; 12.02) en un temps et à 4.64 µg/ml (2.93 ; 12.11) en deux temps que le dosage maximal pendant la grossesse dans le groupe absence d'anémie sévère (1.55 µg/ml (0.40 ; 3.06) en un temps et 1.67 µg/ml (0.57 ; 5.38) en deux temps,  $p < 0.0001$ ).

Parmi les patientes ayant bénéficié d'une TIU, on observait un titrage moyen avant TIU, de 128 (64 ; 256) et des dosages moyens à 4.29 µg/ml (2.58 ; 12.04) en un temps, et 4.51 µg/ml (2.93 ; 12.05) en deux temps, tous trimestres confondus. Au deuxième trimestre, les dosages moyens avant TIU étaient de 4.29 µg/ml (2.58 ; 2.91) en un temps et 4.15 µg/ml (3.15 ; 11.47) en deux temps, avec un titrage moyen à 256 (64 ; 256) et au troisième trimestre de 4.20 µg/ml (2.49 ; 12.39) en un temps et 5.24 µg/ml (2.54 ; 12.39) en deux temps avec un titrage moyen à 128 (64 ; 256).

Au deuxième comme au troisième trimestre, aucun titrage n'était inférieur à 16 avant TIU. Aucune transfusion n'a donc été réalisée pour des titres inférieurs à 16. Concernant les dosages pondéraux, au deuxième trimestre, aucune transfusion n'a été réalisée pour des taux inférieurs à 0,7 µg/ml (3,5 UI/ml) et même inférieurs à 1 µg/ml (5UI/ml) quand l'anticorps anti-RH1 était isolé. Au troisième trimestre, deux patientes ont bénéficié d'une TIU pour des dosages faibles : la première patiente à 0,42 µg/ml (2,1 UI/ml) en un temps et à 0,66 µg/ml (3,3 UI/ml) en deux temps était dans le groupe RH1 seul mais avait un titre élevé à 64. La deuxième patiente avait un anti-RH1 associé, et des dosages à 0,48 µg/ml (2,4 UI/ml) en un temps et 0,49 µg/ml (2,45 UI/ml) en deux temps avant TIU (Tableau 4).

**Tableau 4 : Taux d'anticorps avant TIU**

		Anti-RH1 seuls (n=45)			Anti-RH1 associés (n=60)		
		Min	Médiane	Max	Min	Médiane	Max
<b>2<sup>ème</sup> trimestre</b>	Titrage	<b>16</b>	<b>128</b> (64 ;256)	<b>512</b>	<b>32</b>	<b>256</b> (128 ;512)	<b>2048</b>
	DP1 (µg/ml)	<b>1,03</b>	<b>3,02</b> (2,49 ;6,30)	<b>17,7</b>	<b>0,76</b>	<b>5,55</b> (2,73 ;12,39)	<b>130,8</b>
	DP1 (UI/ml)	5,15	15,15 (12,45 ;31,5)	88,5	3,8	27,75 (13,65 ;61,95)	654
	DP2 (µg/ml)	<b>1,64</b>	<b>3,55</b> (2,24 ;6,83)	<b>18,0</b>	<b>0,74</b>	<b>6,33</b> (3,28 ;12,47)	<b>107,4</b>
	DP2 (UI/ml)	8,2	17,75 (11,2 ;34,15)	90	3,7	31,65 (16,4 ;62)	537,5
<b>3<sup>ème</sup> trimestre</b>	Titrage	<b>16</b>	<b>64</b> (32 ;512)	<b>512</b>	<b>32</b>	<b>128</b> (64 ;256)	<b>512</b>
	DP1 (µg/ml)	<b>0,42</b>	<b>4,45</b> (1,64 ;12,40)	<b>72,2</b>	<b>0,48</b>	<b>3,95</b> (2,70 ;12,38)	<b>53,6</b>
	DP1 (UI/ml)	2,1	22,25 (8,2 ;62)	361	2,05	19,75 (13,5 ;61,9)	268
	DP2 (µg/ml)	<b>0,66</b>	<b>5,85</b> (1,63 ;13,20)	<b>59,2</b>	<b>0,49</b>	<b>4,56</b> (2,63 ;11,10)	<b>42,0</b>
	DP2 (UI/ml)	3,3	29,25 (8,15 ;66)	296	2,45	22,8 (13,15 ;55,5)	210

DP1 : Dosage pondéral en 1 temps, DP2 : dosage pondéral en 2 temps, Min : minimum, Max : maximum

Le tableau 5 illustre les sensibilités, spécificités, VPP et VPN pour les valeurs seuils d'anticorps les plus fréquemment citées dans la littérature.

Pour un seuil de 0.7 µg/ml (3,5 UI/ml) la sensibilité était à 98,21 % pour le dosage en un temps et 98,33% en deux temps. 2 cas d'anémie sévère n'étaient pas détectés par la biologie avec ce seuil. Il y avait 30,18% de faux positifs (51/169) et une spécificité à 28 %.

Pour un seuil de 1 µg/ml (5 UI/ml), la spécificité était un peu plus élevée à 38,57 % en un temps et 31,43% en deux temps, mais la sensibilité était moindre à 95,54% en un temps et 96,67% en deux temps, avec 5 cas d'anémie sévère non détectés par la biologie (Tableau 5).

**Tableau 5 : Sensibilités, spécificités, VPP et VPN des seuils fréquemment utilisés**

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Seuil DP1 à 0,7 µg/ml</b>	98,21%	28,57%	68,75%	90,91%
<b>Seuil DP2 à 0,7 µg/ml</b>	98,33%	27,14%	69,82%	90,48%
<b>Seuil DP1 à 1 µg/ml</b>	95,54%	38,57%	71,33%	84,38%
<b>Seuil DP2 à 1 µg/ml</b>	96,67%	31,43%	70,73%	84,62%

DP1 : Dosage pondéral en 1 temps, DP2 : dosage pondéral en 2 temps, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

Dans notre population, le risque relatif de nécessiter une TIU pour un seuil d'anticorps à 0,7 µg/ml était de 1,67 (1 temps) et 1,93 (2 temps) au deuxième trimestre, et de 2,78 (1 temps) et 2,28 (2 temps) au troisième trimestre.

## Discussion

Notre étude rétrospective sur 207 patientes suivies pour allo-immunisation anti-RH1 entre 2000 et 2018 retrouve une sensibilité à 98,21% pour le dépistage de l'anémie fœtale sévère avec le seuil de à 0.7 µg/ml (3,5 UI/ml) pour le dosage pondéral, sans cas d'anémie fœtale sévère non décelé au deuxième trimestre. Le titrage seuil est à 16, sans TIU ou déclenchement en dessous de ce taux. Pour un seuil à 1 µg/ml, (5 UI/ml) la sensibilité est moindre avec 5 cas d'anémie fœtale sévère non détectés par la biologie.

Notre critère de jugement principal était composite et regroupait les patientes ayant bénéficié d'une ou plusieurs TIU et/ou d'une induction de la naissance avant 37 SA pour suspicion d'anémie fœtale sévère. Nous avons choisi une définition échographique de l'anémie sévère et n'avons pas exclu les patientes pour lesquelles l'anémie sévère (hémoglobine <0,65 MoM) n'était pas confirmée lors de la TIU ou la naissance car nous souhaitons évaluer la pertinence d'un seuil d'anticorps dans la pratique. De plus, devant la réalisation systématique d'un clampage tardif du cordon dans notre centre depuis 2009 (19), le taux d'hémoglobine à la naissance n'était pas interprétable pour confirmer ou non l'anémie sévère chez le nouveau-né. Cette définition échographique de l'anémie sévère nous a permis de réaliser l'étude dans les conditions cliniques habituelles, l'indication de TIU ou déclenchement étant posée sur les données échographiques, selon nos pratiques habituelles. Les récentes études de Walsh (7) et de Toly-Ndour (14) ont choisi un critère de jugement unique ne comprenant que les TIU, et ont comparé leurs taux d'anticorps avant TIU aux anticorps des patientes allo-immunisées non transfusées. Nous avons choisi d'inclure aussi les patientes déclenchées prématurément dans le groupe anémie sévère. En effet, avant 34 SA ces patientes auraient bénéficié d'une TIU et sont considérées comme à haut risque d'anémie fœtale sévère.

Concernant le titrage seuil, nous n'avons observé aucune TIU ou déclenchement pour des titrages supérieurs à 16. Cela concorde avec les données de la littérature qui ne retrouvent aucun fœtus atteint de maladie hémolytique du nouveau-né pour des titres supérieurs à 16 (6,13). Cependant, les titrages sont peu reproductibles, avec une variabilité inter-opérateur pouvant s'étaler sur deux dilutions au sein du même laboratoire (technique manuelle) et une variabilité inter-laboratoire (en fonction des réactifs utilisés) pouvant s'étaler sur trois dilutions et plus (21,22). Le dosage pondéral des anticorps doit être privilégié devant l'imprécision et le défaut de reproductibilité du titrage.

Concernant le dosage pondéral seuil, il est généralement admis en cas d'allo-immunisation anti-RH1 que le risque d'anémie fœtale sévère chez les patientes présentant des taux d'anticorps inférieurs à 1 µg/ml (5 UI/ml) est négligeable (5,22,23). Dans la littérature, les seuils varient entre 0,8 µg/ml (4 UI/ml) et 3 µg/ml (15 UI/ml), mais les méthodologies sont différentes de notre étude.

Le seuil de 0,8 µg/ml (4 UI/ml) a été décrit par *Bowell et al.* en 1982. Ils n'ont trouvé aucun cas d'hémoglobine au cordon inférieure à 10 g/dl chez 78 nouveau-nés ayant des taux d'anti-RH1 inférieurs à 0,8 µg/ml (4 UI/ml) (11). Leur critère diagnostique d'anémie sévère était clinique. (Hémoglobine au cordon inférieure à 10 g/dl, bilirubine au cordon supérieure à 80 µmol/l ou nécessité d'exsanguino-transfusion à la naissance). En 1992, *Nicolaides et al* ne retrouvent aucun fœtus anémié en dessous de 3 µg/ml (15 UI/ml). L'anémie sévère était définie par un déficit d'hémoglobine par rapport à l'hémoglobine attendue pour l'âge gestationnel supérieur à 3 g/dl lors de la cordocentèse (9). *Walsh et al* en 2014, réévaluent ce seuil à une valeur critique de 1,2 µg/ml (6 UI/ml) (7). L'anémie sévère correspondait à une hémoglobine fœtale lors de la première TIU inférieure à 0,65 MoM. Dans ces trois études, les auteurs ne précisent pas si l'anti-RH1 était seul ou associé ni à quel âge gestationnel les TIU ont été réalisées (entre 17 et 34 SA). Pour ces trois études, l'anémie fœtale

sévère était confirmée à la naissance ou lors de la TIU, contrairement à notre critère de jugement qui était échographique.

Récemment, l'étude française de Toly-Ndour définit un seuil d'alerte à 1 µg/ml (5 UI/ml) (14). Leur critère de jugement était la réalisation d'une TIU, quel que soit l'hémoglobine foetale de départ, se rapprochant de notre critère de jugement. Cependant les patientes incluses présentaient des anti-RH1 isolés ou largement prédominant à l'identification (titre des autres anticorps inférieur ou égal à 2), alors que notre population contenait 52% d'anti-RH1 associés à d'autres anticorps.

L'objectif de ce travail était de définir un seuil d'anticorps avec une sensibilité se rapprochant de 100 %, pour ne rater aucun cas d'anémie foetale sévère et cibler les patientes nécessitant une surveillance par une équipe expérimentée. Dans notre étude, le seuil de 0,7 µg/ml (3,5 UI/ml) permet une sensibilité à 98,21%, l'anémie foetale n'étant pas décelée chez deux patientes. Cependant, au deuxième trimestre, tous les cas d'anémie foetale sévère étaient diagnostiqués, aucune patiente n'a reçu de TIU pour un seuil d'anticorps inférieur à 0,7 µg/ml. Au troisième trimestre, deux patientes avaient des dosages d'anticorps très faible avant la première TIU (inférieur à 0,7 µg/ml).

L'une d'entre elle avait des dosages à 0,48 µg/ml (2,4 UI/ml) en un temps, 0,49 µg/ml (2,45 UI/ml) en deux temps, avec un titrage à 16 avant TIU. Le diagnostic d'anémie sévère était posé en échographie devant des VSM en zone d'anémie sévère (entre 1,55 et 1,70 MoM), et un épanchement péricardique. Une TIU était réalisée à 33 SA, avec une hémoglobine foetale initiale à 10,8 g/dl, soit en zone d'anémie légère à modérée (0,80 MoM) (15). Cette TIU a probablement été réalisée un peu précocement mais était indiquée sur données échographiques. Nous aurions pu exclure cette patiente si nous n'avions pris en compte que les patientes avec anémie sévère objectivée. De plus, cette patiente présentait une allo-immunisation anti-RH1 associée à un anti-RH3 et anti-MNS1. Dans notre



étude, on retrouve l'association d'autres anticorps à l'anti-RH1 comme facteur de risque d'allo-immunisation sévère (60,3% vs 38,9% p=0,0033).

Les résultats sont similaires dans la littérature. Markham et al en 2015 retrouvent 3,65 fois plus de risque d'anémie foetale et néonatale sévère chez les patientes avec des anticorps multiples que chez les femmes avec des anticorps anti-RH1 isolés (24). De même, Spong et al en 2001 (25), et Nordvall et al en 2009 (26) suggèrent un effet synergique de la combinaison de plusieurs types d'anticorps, avec significativement plus de TIU, exsanguino-transfusions et transfusions néonatales chez les patientes présentant des anticorps multiples. Walsh et al notent un taux plus élevé d'anasarque foetale en présence de plusieurs anticorps (27) et récemment Phung et al montrent une diminution de l'hémoglobine foetale plus rapide après TIU en cas d'anti-RH1 associé à d'autres anticorps (28). Ces résultats confirment que l'association de l'anti-RH1 à d'autres anticorps est un facteur de risque important d'anémie foetale sévère. La cause exacte n'est pas connue mais deux explications peuvent être avancées : un effet cumulatif des anticorps impliquant une hémolyse accrue secondaire à la liaison des multiples anticorps à davantage de globules rouges foetaux et une réponse immunitaire plus agressive chez les femmes développant plus d'un anticorps. Ainsi, le seuil d'alerte pourrait être abaissé chez les patientes avec association d'anticorps à l'anti-RH1, surtout s'il ne s'agit pas d'anticorps anti-Rhésus (absence de dosage pondéral pour ces anticorps).

La deuxième patiente avait des dosages avant TIU à 0,42 µg/ml (2,1 UI/ml) en un temps et 0,66 µg/ml (3,3 UI/ml) en deux temps et un titrage en revanche élevé à 64. L'hémoglobine foetale mesurée lors de la première TIU à 30 SA et 3 jours était à 8,9 g/dl soit en zone d'anémie modérée à sévère (0,68 MoM). Il existait une différence entre le dosage en un temps et deux temps durant toute la grossesse. Les anticorps IgG1 traversent le placenta dès 13 semaines d'aménorrhée et sont détectables dans le sang du cordon ombilical à des taux égaux voire supérieurs à ceux du sérum maternel dès 20 se-

maines d'aménorrhée. Les anticorps IgG3 traversent le placenta à un stade ultérieur et n'atteignent le niveau de concentration maternelle qu'après 28 à 32 semaines d'aménorrhée (15). Ainsi, le passage des IgG3 au troisième trimestre peut être à l'origine d'un effet cumulatif des anticorps amenant à l'aggravation de l'anémie au troisième trimestre. Néanmoins, cette hypothèse sur les IgG3 n'explique pas l'anémie sévère chez cette patiente avec des dosages pondéraux faibles. Le titrage était à 64 témoignant d'une affinité élevée des anticorps pour l'antigène RH1. En effet, la technique de titrage valorise les anticorps de haute affinité ayant un rendement de fixation élevé dans des conditions physiologiques. A l'inverse elle sous évalue la concentration des anticorps de moyenne ou basse affinité dont la défixation s'accroît à la suite des opérations de lavage et de contact avec l'anti-globuline (22). Ainsi, une discordance importante entre le titrage et les dosages pondéraux, ainsi qu'un dosage en deux temps supérieur au dosage en un temps au troisième trimestre doivent nous amener à mettre en place une surveillance plus étroite.

Enfin, d'après Toly-Ndour le phénotype Rh du fœtus pourrait également jouer un rôle dans la sévérité de l'anémie. Les données de leur étude suggèrent que le phénotype R2 (R2=DcE, connu pour être le phénotype exprimant le plus d'antigène RH1 à la surface des cellules) est associé à un risque plus élevé de développer une anémie indépendamment de la concentration maternelle d'anti-RH1 (14). Cette hypothèse n'est pas confirmée chez cette patiente, avec un phénotype fœtal à priori R1 (mais phénotype en double population difficile à déterminer suite à la TIU). D'autres facteurs maternels et fœtaux pourraient expliquer la discordance entre des concentrations maternelles faibles d'anti-RH1 et la sévérité de l'anémie, en particulier les facteurs influençant la réponse immunitaire maternelle, le transfert placentaire des anticorps maternels, l'hémolyse fœtale, la capacité d'érythropoïèse fœtale compensatoire. Nous ne pouvons pas évaluer l'implication de ces différents facteurs pour ces deux dossiers discordants.

D'autres facteurs de risque d'anémie foetale sévère ont été identifiés dans notre étude et dans la littérature : la parité, les antécédents d'allo-immunisation lors des grossesses précédentes, notamment l'antécédent de TIU et de MIU. L'évaluation des antécédents obstétricaux est un outil important pour prédire la sévérité de l'allo-immunisation RH1. Les femmes enceintes allo-immunisées aux antécédents d'allo-immunisation sévère doivent faire l'objet d'une surveillance foetale étroite en raison du risque plus élevé d'hémolyse foetale et de nécessité de TIU plus précoce (29).

Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif ayant pu induire un biais d'information et son caractère uni centrique induisant un biais de sélection de la population. En effet, les patientes à haut risque sont transférées à l'hôpital Jeanne de Flandre de toute la région Hauts de France pour une prise en charge spécialisée d'allo-immunisations sévères. Notre population contenait peu d'allo-immunisations avec absence d'anémie sévère (34,6%), et beaucoup d'anémie foetale sévère (65,4%). Notre cohorte de patientes est donc peu représentative des allo-immunisations anti-RH1 dans la population générale qui comporte seulement 25% d'anémie foetale sévère (23). Il semblerait intéressant de réaliser cette analyse en incluant les allo-immunisations anti-RH1 peu sévère suivies dans d'autres maternités de la région.

## Conclusion

Notre étude rétrospective sur 207 patientes présentant une allo-immunisation anti-RH1 retrouve un titrage à risque d'anémie fœtale sévère de 16 et un dosage seuil de 0,7 µg/ml (3,5 UI/ml). En cas de discordance entre le titrage et les dosages pondéraux, il est nécessaire d'adapter la surveillance. Il en est de même, surtout au troisième trimestre, si le dosage en deux temps est supérieur au dosage en un temps. Les antécédents d'allo-immunisation lors des grossesses précédentes, notamment l'antécédent de TIU et de MIU, et l'association à l'anti-RH1 d'autres types d'anticorps apparaissent comme des facteurs de risque de développer une allo-immunisation sévère nécessitant une surveillance accrue.

En perspective, il serait intéressant de réaliser un score d'anémie fœtale sévère en fonction des différents facteurs de risque mis en évidence dans notre étude.

## Bibliographie

1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
2. Branger B, Winer N. [Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). févr 2006;35(1 Suppl):1S87-81S92.
3. Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. Transfus Med Rev. oct 2018;32(4):213-9.
4. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. J Gynecol Obstet Hum Reprod. mai 2018;47(5):197-204.
5. Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2010;38(3):205-13.
6. Gottvall T, Hildén JO. Concentration of anti-D antibodies in Rh(D) alloimmunized pregnant women, as a predictor of anemia and/or hyperbilirubinemia in their newborn infants. Acta Obstet Gynecol Scand. sept 1997;76(8):733-8.
7. Walsh CA, Doyle B, Quigley J, McAuliffe FM, Fitzgerald J, Mahony R, et al. Reassessing critical maternal antibody threshold in RhD alloimmunization: a 16-year retrospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. déc 2014;44(6):669-73.
8. Philip J, Jain N. Antenatal Maternal Serum IAT Titer and Fetal Outcome in Rh Isoimmunized Pregnancies. Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus. mars 2015;31(1):137-41.
9. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. BMJ. 2 mai 1992;304(6835):1155-6.
10. Gottvall T, Hildén JO, Selbing A. Evaluation of standard parameters to predict ex-

change transfusions in the erythroblastotic newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand.* avr 1994;73(4):300-6.

11. Bowell P, Wainscoat JS, Peto TE, Gunson HH. Maternal anti-D concentrations and outcome in rhesus haemolytic disease of the newborn. *Br Med J Clin Res Ed.* 31 juill 1982;285(6338):327-9.

12. Morley G, Gibson M, Eltringham D. Use of discriminant analysis in relating maternal anti-D levels to the severity of haemolytic disease of the Newborn. *Vox Sang.* 1977;32(2):90-8.

13. Filbey D, Berseus O, Sandström B, Wesström G. The evaluation of maternal anti-D concentrations during pregnancy. *Early Hum Dev.* janv 1987;15(1):1-9.

14. Toly-Ndour C, Mourtada H, Huguet-Jacquot S, Maisonneuve E, Friszer S, Pernot F, et al. Clinical input of anti-D quantitation by continuous-flow analysis on autoanalyzer in the management of high-titer anti-D maternal alloimmunization. *Transfusion (Paris).* 2018;58(2):294-305.

15. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 6 janv 2000;342(1):9-14.

16. Garabedian C, Vaast P, Behal H, Coulon C, Duahamel A, Thomas D, et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2015;192:27-30.

17. Garabedian C, Philippe M, Vaast P, Wibaut B, Salleron J, Delsalle A, et al. Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2014;179:83-7.

18. Guilbaud L, Garabedian C, Cortey A, Rakza T, Carbonne B, Houfflin-Debarge V. In

utero treatment of severe fetal anemia resulting from fetomaternal red blood cell incompatibility: a comparison of simple transfusion and exchange transfusion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2016;201:85-8.

19. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, Poleszczuk M, Ghesquiere L, Wibaut B, et al. Benefits of Delayed Cord Clamping in Red Blood Cell Alloimmunization. *Pediatrics* [Internet]. 1 mars 2016 [cité 10 août 2020];137(3). Disponible sur: <https://pediatrics-aappublications-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/137/3/e20153236>

20. Garabedian C, Rakza T, Thomas D, Wibaut B, Vaast P, Subtil D, et al. Neonatal outcome after fetal anemia managed by intrauterine transfusion. *Eur J Pediatr.* 1 nov 2015;174(11):1535-9.

21. Flesiopoulou I, Pouliakis A, Politou M, Dourouki A, Damaskos C, Koutsouri T, et al. Red Blood Cell Alloantibody Titration - Does the Titration Method Matter? *Clin Lab* [Internet]. 2020 [cité 4 juill 2020];66(06/2020). Disponible sur: <http://www.clin-lab-publications.com/article/3383>

22. Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. Diagnostic et suivi prénatals des allo-immunisations érythrocytaires. *Feuill Biol.* 2002;43(245):11–17.

23. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* juill 2012;7(3):1-22.

24. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2015;213(1):68.e1-68.e5.

25. Spong CY, Porter AE, Queenan JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* août 2001;185(2):481-4.

26. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F, Christensen B, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects

of multiple specificities. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(10):2070-5.

27. Walsh CA, Russell N, McAuliffe FM, Higgins S, Mahony R, Carroll S, et al. Relationship between maternal antibody type and antenatal course following intrauterine transfusion for red cell alloimmunisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2013;171(2):235-9.

28. Phung T-V, Houfflin-Debarge V, Ramdane N, Ghesquière L, Delsalle A, Coulon C, et al. Maternal red blood cell alloimmunization requiring intrauterine transfusion: a comparative study on management and outcome depending on the type of antibody: ALLO-IMMUNIZATION ACCORDING TO THE ANTIBODY. *Transfusion (Paris)*. mai 2018;58(5):1199-205.

29. Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet*. mars 2008;277(3):245-8.



**AUTEUR : Nom : LEROY**

**Prénom : Julie**

**Date de soutenance : 25 septembre 2020**

**Titre de la thèse : Allo-immunisation anti-RH1 : à partir de quel seuil d'anticorps maternels existe-t-il un risque d'anémie fœtale sévère ?**

**Thèse - Médecine - Lille - 2020**

**Cadre de classement : Gynécologie obstétrique**

**DES + spécialité : Gynécologie obstétrique**

**Mots-clés : Allo-immunisation anti-RH1 ; anémie fœtale sévère ; transfusion in utéro ; dosage pondéral ; titrage**

**Objectif :** Définir un seuil d'anticorps maternels à risque d'anémie fœtale sévère chez des patientes suivies pour allo-immunisation anti-RH1.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patientes suivies pour allo-immunisation anti-RH1 au CHRU de Lille. Deux groupes ont été formés, le premier « anémie sévère » correspondant aux patientes ayant reçu une ou plusieurs transfusions in utéro (TIU) et celles ayant été déclenchées avant 37 SA pour suspicion d'anémie fœtale sévère. Le deuxième groupe « absence d'anémie sévère » correspondait aux patientes allo-immunisées sans intervention pendant la grossesse en lien avec l'allo-immunisation. Les taux d'anticorps maternels anti-RH1 durant la grossesse et avant transfusion ont été recueillis et comparés dans les deux groupes. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives pour le dépistage de l'anémie fœtale sévère ont été calculées pour les seuils de 0,7 et 1 µg/ml.

**Résultats :** Entre 2000 et 2018, 207 patientes ont été incluses, 135 dans le groupe anémie sévère, et 72 dans le groupe absence d'anémie sévère. La multiparité, l'antécédent d'allo-immunisation (mort in utéro, TIU) ainsi que la présence d'anticorps associés à l'anti-RH1 étaient des facteurs de risque d'anémie sévère. Les taux d'anticorps dans le groupe anémie sévère étaient significativement supérieurs à chaque trimestre. La médiane des dosages d'anticorps avant la première TIU ou déclenchement dans le groupe anémie sévère était significativement plus élevée que le dosage maximal pendant la grossesse dans le groupe absence d'anémie sévère. Aucune anémie sévère n'était observée pour un titre inférieur à 16. Pour un seuil de 0,7 µg/ml on retrouvait une sensibilité à 98,21 %, avec 30,18% de faux positifs et une spécificité à 28 %. Toutes les anémies sévères étaient dépistées au second trimestre, deux cas d'anémie sévère n'étaient pas détectés au troisième trimestre. Pour un seuil de 1 µg/ml, la sensibilité était moindre à 95,54% avec 5 cas d'anémie sévère non détectés.

**Conclusion :** Le seuil de 0,7 µg/ml pour le dosage pondéral et le titrage à 16 permettent de cibler les patientes nécessitant une surveillance par une équipe expérimentée en cas d'allo-immunisation anti-RH1. En cas de discordance entre le titrage et le dosage pondéral, ou d'anticorps associés à l'anti RH1, la surveillance doit être accrue.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Damien SUBTIL**

**Assesseurs : Pr Charles GARABEDIAN, Dr Bénédicte WIBAUT, Dr Anne DELSALLE**

**Directeur de thèse : Pr Véronique HOUFFLIN- DEBARGE**